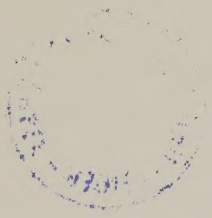
Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller
Hämatologisches Laboratorium
(Leiter: Prof. Dr. H. Niepage)

PRICE-JONES-KURVEN BEIM HUND
DURCH BESTIMMUNG DES ERYTHROCYTENDURCHMESSERS
MIT DEM TEILCHENGRÖSSENANALYSATOR TGZ 3

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
W i l f r i e d T i m m
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966
Journal-Nr. 546



Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller
Hämatologisches Laboratorium
(Leiter: Prof. Dr. H. Niepage)

PRICE-JONES-KURVEN BEIM HUND
DURCH BESTIMMUNG DES ERYTHROCYTENDURCHMESSERS
MIT DEM TEILCHENGRÖSSENANALYSATOR TGZ 3

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

vorgelegt von
W i l f r i e d T i m m
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966
Journal-Nr. 546

Gedruckt mit Genehmigung der Vetereninärmedizinischen Fakutät
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Prof. Dr. J. Boch
Referent:	Prof. Dr. H. Niepage
Korreferent:	Prof. Dr. L. F.Müller

Tag der Promotion: 12. Juli 1966

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	4
II	Schrifttum	6
III	Eigene Untersuchungen	22
	1. Material und Methode	22
	2. Ergebnisse	27
IV	Besprechung	32
V	Zusammenfassung	39
VI	Schrifttumsnachweis	40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0103

I. E i n l e i t u n g

Das rote Blutkörperchen ist seit langem ein unerschöpflicher Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Morphologen, Physiologen und Kliniker bringen ihm Interesse entgegen. Dabei geht es darum, theoretisch wichtige Fragen zu klären, die das rote Blutkörperchen selbst betreffen oder es als Modell für umfassendere Fragestellungen benützen, und um praktisch-medizinische Belange; denn das labile Erythrocytensystem bedarf angesichts der Lebenswichtigkeit seiner Funktion beim kranken Organismus sorgsamer Beobachtung.

Blutarmut ist eine Begleiterscheinung vieler Krankheiten, ihre Feststellung daher diagnostisch und prognostisch oft wichtig. Es reicht nicht aus, die Zahl der Erythrocyten pro Kubikmillimeter Blut zu bestimmen, wenn die Funktion des Erythrocytensystems beurteilt werden soll, vielmehr müssen dazu zahlreiche Kriterien herangezogen werden. Zu diesen ist auch der Erythrocytendurchmesser zu rechnen, da er ein Merkmal ist, das die roten Blutkörperchen voneinander unterscheidet und damit an Hand einer Stichprobe eine Gruppierung der im Blut vorhandenen Erythrocyten ermöglicht.

Voraussetzung dafür ist allerdings die Ausmessung einer großen Anzahl von Erythrocyten. Der Aufwand an Zeit und Mühe, den die Messung erfordert, steht der breiten Anwendung des Verfahrens entgegen. Besonders die Messung im Mikroskop (Okularmikrometer) ist anstrengend. Ein seit einiger Zeit verfügbarer Teilchengrößenanalysator (TGZ 3 Zeiss) setzt zwar den zeitlichen Aufwand wegen der notwendigen fotografischen Vorarbeiten nicht herab, erleichtert jedoch die Messung erheblich. Es war meine Aufgabe zu prüfen, ob der Apparat sich bei der Bestimmung der Erythrocytendurchmesser in Blutausstrichen vom Hund bewährt.

Die Untersuchungen galten weiter der Frage, wie sich die Häufigkeitsverteilungen der Erythrocytendurchmesser (PRICE-JONES-Kurven) zueinander verhalten, je nachdem ob Erythrocyten im gewöhnlichen Blutausstrich, im Knochenmarkausstrich oder im Ausstrich der

obersten Zellschicht des Hämatokrit gemessen wurden. Die Arbeit steht in Zusammenhang mit früheren Untersuchungen, die an der Klinik durchgeführt wurden mit dem Ziel, eine Charakterisierung der beim Hunde vorkommenden Anämien besser als bisher zu ermöglichen.

II. Schrifttum

LEEUWENHOEK (41) war der erste, der 1647 den Durchmesser von Erythrocyten am Blut von Menschen bestimmte. Er verglich die Blutkörperchen mit Sandkörnchen, von denen 100 auf einen Zoll kamen, und fand für den Erythrocytendurchmesser 1/30 Sandkorn = 8,5 µ.
JURIN (37) benutzte 1717 als Vergleichsmaß feine Scheibchen eines Silberdrahtes und kam auf 1/3240 Inch = 7,8 µ. Diese Verfahren waren die Vorläufer der späteren mikroskopischen Methoden zur direkten Ausmessung des Diameters an einzelnen Erythrocyten.

Ein anderes Prinzip liegt den sogenannten halometrischen Methoden zugrunde. YOUNG (78), der die Brechung weißer Lichtstrahlen an optischen Gittern untersuchte, verwendete erstmalig 1807 einen Blutausstrich als Beugungsgitter für durchfallendes Licht und bestimmte an Hand der Beugungsspektren (Halones) den mittleren Durchmesser der Erythrocyten.
Dieses Verfahren wurde von PIJPER 1918 (53) wieder aufgegriffen. In dem von ihm konstruierten Diffraktionsmikrometer wird über eine Lochblende Licht auf zwei quadratische Öffnungen ausgestrahlt, das in zwei daraufgelegten Blutausstrichen Diffraktionsbilder entstehen läßt. Sie werden durch ein Objektiv auf eine Mattscheibe projiziert. Durch den Vergleich der dabei entstehenden beiden farbigen Halbringe war es möglich, zwei Präparate miteinander zu vergleichen und so gegebenenfalls eine Abweichung im Erythrocytendurchmesser zwischen einem fraglichen und einem Standardpräparat festzustellen.

MILLAR 1926 (47) verwendete als Lichtquelle in einem ähnlichen Verfahren eine Bogenlampe und projizierte die Beugungsringe mit einem schwenkbaren Fernrohr.
ALLEN und PONDER 1928 (3) empfahlen zur Verminderung auftretender Meßfehler monochromatisches Licht einer Quecksilberlampe.
Ein kleines praktisches "Halometer" ohne Linse mit einer verstellbaren elektrischen Lichtquelle entwickelte EVE 1928 (21).

Die Strahlenbündel werden dabei durch einen Winkelspiegel zum Blutausstrich geführt. Der Grad des Beugungswinkels dient zur Berechnung des Erythrocytendurchmessers und ist an einer Skala ablesbar.
BOCK und GRIESBACH 1933 (12) führten mit diesem Gerät vergleichende Untersuchungen durch.
CHRISTOPHERS und CRAIGHEAD 1933 (17) bauten ein Mikroskop für das PIJPERsche Verfahren um und beurteilten den Durchmesser des Beugungsringes mit einem Okularmikrometer.

Größere Verbreitung erfuhr das "Erythrocytometer" von BOCK und GRIESBACH, das 1933 erstmalig von BOCK (10) veröffentlicht wurde. Die Lichtquelle (60-Wattbirne) hinter einem Milchglaseinsatz führt Licht durch eine Blende mit zwei kreisrunden, in bestimmtem Abstand voneinander angebrachten Öffnungen zum darüberliegenden Objekttisch, der in der Mitte eine "Pupillar-Öffnung" besitzt, auf die nach BOCK und JOMBRES 1939 (13) der Blutausstrich mit der Schicht nach oben gelegt wird. Die beiden Strahlenbündel erzeugen auf dem Ausstrich zwei Beugungsringe. Zur Messung wird die Doppellochblende so verschoben, daß sich die roten Ringe der Halones tangential berühren und kein dunkler Schatten zwischen ihnen liegt. In dieser Stellung wird der mittlere Durchmesser der Erythrocyten auf einer in µ geeichten Skala direkt abgelesen.

Nach dem Verfahren von BOCK (10) wurden auch von veterinärmedizinischer Seite eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt.

So bestimmte BLEIL 1936 (9) den Erythrocytendurchmesser bei Pferd und Hund, POHLE (55) im gleichen Jahr beim Hund und NAGEL 1938 (49) beim Rind. HUBACEK 1940 (34) untersuchte die Erythrocytendurchmesser bei mehreren Haustierarten unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergewicht. MARQUARDSEN 1962 (46) benutzte dieses Gerät zu Vergleichsbestimmungen des Erythrocytendurchmessers an Hämatokrit-Ausstrichen vom Hundeblut.

COX und PONDER 1941 (18) verwendeten als Lichtquelle monochromatisches Licht einer Quecksilberdampflampe, fotografierten die

Diffraktionsringe und werteten diese nach der Lage der Maxima und Minima genau aus.
GOERTZ (23) verwendete zur diffraktometrischen Durchmesserbestimmung der Erythrocyten 1958 ein Mikroskop in Zusammenhang mit einer fotoelektrischen Meßeinrichtung.
V. BOROVICZENY und SAFFAR wandten 1962 (15) ein einfaches Verfahren an, bei dem man sich mit dem Ausstrich vor dem Auge gerade soweit von zwei punktförmigen, monochromatischen Lichtquellen entfernt, daß auf dem Ausstrich die beiden Diffraktionsringe 1.Grades sich berühren. Die Entfernung zwischen Lichtquelle und Untersucher ist durch eine Skala an der Raumwand ablesbar und ergibt den Erythrocytendurchmesser.

Den diffraktometrischen Methoden, durch die lediglich der durchschnittliche Erythrocytendurchmesser bestimmt wird, stehen die Verfahren gegenüber, bei denen der Durchmesser am einzelnen roten Blutkörperchen mikroskopisch gemessen wird.
Durch BETHE (7) wurde 1891 die Bestimmung der Erythrocytendurchmesser mit Hilfe eines O k u l a r m i k r o m e t e r s eingeführt. Ein im Okular befindliches, in Glas geätztes und eingefärbtes Liniennetz wird in die Objektebene projiziert und mit einem Objektmikrometer verglichen. Diese Methode fand bald eine allgemeine Verbreitung.
Ein weiterer Fortschritt war das Okularschraubenmikrometer (Zeiss). Zur Messung wird hier ein bewegliches Fadenkreuz durch Drehen einer Meßtrommel über das Gesichtsfeld geschoben. Auch hierbei muß gegen ein Objektmikrometer geeicht werden.

Abwandlungen dieser Verfahren erfolgten durch die Messung mit Hilfe der Projektion. PRICE-JONES 1910 (58) versuchte eine größere Genauigkeit seiner Messungen zu erreichen, indem er vergrößert projizierte Zellen skizzierte und ausmaß.
Im Prinzip ähnlich sind die Methoden, bei denen der Blutausstrich fotografiert wird und nach Vergrößerung die Ausmessung der Zellen an der Vergrößerung erfolgt.

MARQUARDSEN 1962 (46) hat den fotografierten Film in einem Lesegerät (Prado-Leitz) 6-fach vergrößert und mit einem Lineal ausgemessen.

Auf ein in Amerika bevorzugtes Meßverfahren durch Mikrofotografie mit anschließender Vergrößerung und Ausmessung der einzelnen Erythrocyten auf dem Fotoabzug hat SCHLUTZ bereits 1933 (63) hingewiesen.

In diese Gruppe von Untersuchungsverfahren gehört auch der Teilchengrößenanalysator (TGZ 3 - Zeiss), der von mir benutzt wurde. ENDTER und GEBAUER 1956 (20) haben diesen halbautomatisch arbeitenden Apparat konstruiert. Zur Messung wird eine transparente Vergrößerung der Zellen auf den Plexiglastisch gelegt, in dessen Mitte sich eine Irisblende befindet. Ihr durchscheinender, scharf begrenzter Lichtfleck wird durch Drehung eines Handrades der Zellgröße angepaßt. Nach Abgleichung wird durch Fußschaltung ein Kontakt geschlossen, wodurch in dem der Blendenstellung zugeordneten Zählwerk die Messung registriert wird. Gleichzeitig findet eine Registrierung auch im Summenzählwerk statt. Das Gerät hat 48 Einzelzählwerke, die eine Klasseneinteilung der gemessenen Größen herbeiführen. Mit diesem Apparat haben STÖBER, WITT und ARNOLD (68) anorganische und biologische Partikel 1962 getestet und Funktionsformeln für die mit dem Apparat möglichen Betriebsarten entwickelt.

Auch Erythrocytendurchmesser sind mit diesem Gerät von BEHNKEN und v.BOROVICZENY 1963 (4) gemessen worden. Zum Mikrofoto mit einer Polaroidaufsetzkamera empfehlen die Verfasser eine 800-fache Vergrößerung.

Schließlich sind die a u t o m a t i s c h e n Z ä h l g e r ä t e zu nennen, bei denen am verdünnten Blut die Zahl der Zellen pro Flüssigkeitseinheit elektronisch bestimmt wird. Sie lassen sich auf unterschiedliche Größenordnungen der zu messenden Partikel einstellen und ermöglichen auf diese Weise eine Erfassung der Zellen in bestimmten Größenklassen.

V o r - und N a c h t e i l e der geschilderten Methoden zur Bestimmung des Erythrocytendurchmessers werden im Schrifttum aus-

führlich debattiert.
Am einfachsten in der Durchführung und deshalb schnell zu bewerkstelligen sind die halometrischen Verfahren. Sie liefern jedoch nur einen Mittelwert für den Durchmesser.
Die Messung mit dem BOCKschen "Erythrocytometer" empfiehlt sich durch geringen Aufwand an technischen Mitteln im besonderen für Routine-Untersuchungen. Eine große Anzahl von Zellen, ca 10 000 im Gesichtsfeld (BEHNKEN und v. BOROVICZENY, 4) kann innerhalb von zwei Minuten (BOCK, 10) gemessen werden. Bemängelt werden die subjektive Feststellung des Grenzringes und der ungenaue Vergleich mit einem"Standardpräparat" bei PIJPER 1929 (BOCK, 11). Für die Messung ist ein guter Farbsinn Voraussetzung. Interferenzfilter in neueren Geräten machen diese auch für Farbblinde verwendbar (v.BOROVICZENY u. SAFFAR, 15). Nur bei wenigen Methoden wie v.BOROVICZENY und SAFFAR (15), COX und PONDER (18), GOERTZ (23), kann eine Auswahl geeigneter Gesichtsfelder im Ausstrich getroffen werden. Verwaschene Beugungsbilder können (bei mehr als 50 000 Leukocyten) auf eine Leukocytose hinweisen, Kerngrößen von Lymphocyten werden vermutlich mitbestimmt (BOCK und GRIESBACH, 12). Ist die Erythrocytenanzahl zu klein (ca. 50 Zellen im Gesichtsfeld), so ist das Ergebnis undeutlich. Zellücken im Ausstrich verringern den Zelldurchmesser um ca. 0,4 µ. (BOCK und GRIESBACH, 12). Anfänger schätzen gewöhnlich 1/2 bis 1,0 µ zu groß (v.BOROVICZENY und SAFFAR, 15). Für die Mittelwertbestimmung des Erythrocytendurchmessers an Zellen, die aus Hämatokritschichten gewonnen waren, erwies sich das BOCKsche Verfahren als nicht geeignet (MARQUARDSEN, 46). Die Meßgenauigkeit wird bei PIJPER mit 0,1 µ angegeben, eine Angabe, die von BOCK (11) bezweifelt wird. Sie beträgt bei MILLAR (47) 0,3 µ, bei EVE (21) 0,2 µ und bei BOCK (10, 11) 0,2 µ und bei GOERTZ(23) 0,032 µ.

Der größere Zeit- und apparative Aufwand, den diejenigen Methoden beanspruchen, bei denen der Zelldurchmesser am einzelnen Erythrocyten bestimmt wird (Messung im Mikroskop oder nach Projektion, bzw.an der Fotografie), wird gerechtfertigt durch die größere Aussagekraft ihrer Ergebnisse. Aus den Einzelwerten läßt sich der Mittel-

wert bestimmen; darüber hinaus liefern diese Verfahren auch die Häufigkeitsverteilung der Erythrocytendurchmesser (PRICE-JONES-sche Kurve) und damit eine diagnostisch und wissenschaftlich wertvolle Auskunft.
Bei der direkten Messung im Mikroskop beträgt der Zeitaufwand für 100 Zellmessungen etwa 30 Minuten. Für zuverlässige Aussagen muß in der Regel eine größere Anzahl von Zellen ausgemessen werden(BEHNKEN und v. BOROVICZENY, 4). BIGGS und MacMILLAN 1948 (8) geben den mittleren Fehler bei der Direktmessung mit 0,25 /u an; durch die Skizzierung wird er größer. Mit der größeren Genauigkeit der Fotografie wird der Meßfehler zwar vermindert, doch der Zeitaufwand bleibt (BEHNKEN und v. BOROVICZENY, 4).

Auf die Ungleichmäßigkeit verschiedener Objektmikrometer hat bereits MANASSEIN 1872 (44) hingewiesen. V.BOROVICZENY und SAFFAR (15) halten die Messung zweier Durchmesser bei 500 bis 1000 Zellen für die Voraussetzung für eine stichhaltige Aussage über die Zusammensetzung der Erythrocytenpopulation; jedoch steht hierfür im Routinebetrieb die Zeit nicht zur Verfügung.
Beim TGZ-3 Meßverfahren liegt der Zeitaufwand vor allem bei den Vorarbeiten (Mikrofotografie, Anfertigung transparenter Vergrößerungen). Nach der Druckschrift von ZEISS (79) sind ca. 15 Minuten für die Messung von 1000 Teilchen erforderlich. Nach BEHNKEN und v.BOROVICZENY (4) können eingearbeitete Untersucher mehr als 2000 Erythrocyten in einer Stunde messen. Durch die Beschleunigung in der Meßtechnik ist sie den bisherigen Methoden direkter Einzelmessung überlegen und in der Lage, eine für populationsanalytische Studien ausreichende Anzahl (von 1500 - 2000) von Erythrocyten mit vertretbarem Zeitaufwand zu messen (BEHNKEN und v. BOROVICZENY,4).

Bei vollautomatischen elektrischen Apparaten können fehlerhafte Meßergebnisse durch eng aneinanderliegende Zellgruppen, die nur als einziges Teilchen erfaßt werden, hervorgerufen werden. Weitere Fehler sind durch zu starke Abweichung der Zellen von der Kugelform, durch verminderten Kontrast und durch Fremdpartikel möglich.

Bei allen Meßverfahren zur Bestimmung des Erythrocytendurchmessers mit Ausnahme des zuletzt genannten, bei dem im verdünnten Blut untersucht wird, dient der Objektträgerausstrich des Blutes als Grundlage für die Messung. Man muss sich daher fragen, welche E i n f l ü s s e die P r ä p a r a t i o n auf den Durchmesser der roten Blutkörperchen ausübt.

Es wurden drei Verfahren benutzt:
Die Messung im feuchten Zustand unter Aufhebung der Gerinnung (GRAM, 24; GÜNTHER, 26; HOLLER und KUDELKA, 31; HONCHIN, MUNN und PARNELL, 33; WELS, 71; WIECHMANN und SCHÜRMEYER, 73);
die Messung im trockenen Zustand an einem gleichmäßig (d.h. einschichtig und makroskopisch lückenlos) ausgestrichenen, ungefärbten Blutpräparat (BERNSTEIN, 6; BETHE, 7; BOCK, 10; BOCK und GRIESBACH, 12; GOERTZ, 23; GÜNTHER, 26; MARQUARDSEN, 46; PIJPER, 52; PRICE-JONES, 58; WELS, 71; WIECHMANN und SCHÜRMEYER, 73);
die Messung an derartigen Präparaten nach Fixation und Färbung (GÜNTHER, 26; HERBST, 30; MAIER, 43; PRICE-JONES, 58; SINNIG, 66; WIECHMANN und SCHÜRMEYER, 73).
Einbettung erwies sich als unvorteilhaft (BERNSTEIN, 6).

Während die optische Einzelmessung an allen drei Präparationen ausgeführt wurde, blieb die halometrische Messung lediglich auf den lufttrockenen, ungefärbten Ausstrich beschränkt.
Die Präparation hat einen Einfluß auf den Erythrocytendurchmesser. So fällt beim Vergleich der Messung im Trockenpräparat mit der im feuchten Präparat bei Pferd, Rind, Ziege und Hund nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (62) eine Schrumpfung um 10% auf. Vergleichende Untersuchungenvon WELS (71) an Haustier-Erythrocyten im Plasma und im Ausstrich ergaben eine Schrumpfung um 0,5 bis 1,0 µ durch Einfluß physikalischer Faktoren, unabhängig von der Tierart und der Größe der Erythrocyten. Vergleichende Messungen beim Menschen mit fixierten und gefärbten Ausstrichen einerseits und feuchter Präparation andererseits zeigten nach GÜNTHER (26) wie auch in den Untersuchungen von WIECHMANN und SCHÜRMEYER (73) keine Beeinflussung durch die Fixation.

WELS 1958 (72) weist auf den osmotischen Einfluß der Trocknung hin. Die Zeitdauer des Eintrocknens wie auch die Luftfeuchtigkeit und die Dichte des Ausstriches können den Durchmesser des Erythrocyten vergrößern (schnelle Trocknung) oder verkleinern (langsame Trocknung). Dicht gelagerte Erythrocyten haben einen kleineren Durchmesser als einzeln liegende, denn die Trocknungszeit verzögert sich mit dem Ansteigen der Schichtdicke. PONDER 1948 (56) hat innerhalb eines Ausstriches Abweichungen vom mittleren Durchmesser der Erythrocyten bis 0,5 µ nachgewiesen.
Als Erythrocytendurchmesser wird nach WELS (71) der Abstand von Mitte zu Mitte des dunklen Erythrocyten-Randes gemessen, der bei entsprechender Einstellung des Mikroskopes sichtbar wird. Der am Rand angetrocknete Plasmasaum hat nach GOERTZ (23) auf das halometrische Meßergebnis keinen Einfluß. Zur Messung am Mikroskop sind verschiedene Gesichtsfelder auszuwählen (LOCHTKEMPER, 42; PIJPER, 52; PIJPER, 54) und darin nur Stellen mit deutlich erkennbaren und einzeln liegenden Zellen zu verwenden. Randgebiete sind auszuschließen.

Die D a r s t e l l u n g der Häufigkeitsverteilung von Erythrocytendurchmessern wurde 1910 von PRICE-JONES (58) eingeführt.
In der von ihm gewählten Form werden diese Kurven seitdem als PRICE-JONES-Kurven bezeichnet.
PRICE-JONES wählte eine Klassenbreite von 0,25 µ, die auf der Abszisse eingetragen wurde, und gab auf der Ordinate die prozentuale Häufigkeit in den einzelnen Durchmesserklassen an.
Aus einer derartigen Verteilungskurve lassen sich der häufigste Wert (Maximum), die Verteilung der Häufigkeiten um diesen Wert (symmetrisch, unsymmetrisch) und die Variationsbreite (Extreme) ohne weiteres ablesen. Befunde, die vom physiologischen Bild der PRICE-JONES-Kurve abweichen, werden als Makrocytose (Rechtsverschiebung), Mikrocytose (Linksverschiebung) und Anisocytose (große Variationsbreite) unterschieden (WUNDERLICH, 77).

An Stelle dieser Art der Darstellung wurden von einigen Autoren andere Verfahren angewandt, insbesondere, um graphisch entscheiden zu können, ob die Gesamtheit der gemessenen Erythrocyten eines Blutes an Hand des Durchmessers als einheitliche Population aufzufassen sei oder sich als aus mehreren Populationen zusammengesetzt erwies. Eine einheitliche Population liefert eine Durchmesserverteilung nach Art der GAUSSschen Zufallskurve (Normalverteilung). Diese Häufigkeitsverteilung läßt sich außer in der oben geschilderten Weise auch als Summenprozentkurve zeichnen. Sie hat einen S-förmigen Verlauf. Bei Einteilung der Ordinate nach dem GAUSSschen Integral (Wahrscheinlichkeitsnetz) verformt sich die Summenprozentkurve zu einer Geraden (HAZEN, 28). Resultiert bei der Eintragung der gefundenen Häufigkeiten in ein solches Koordinatensystem keine Gerade, so ist daraus zu schließen, daß die ausgemessenen Erythrocyten ein Mischkollektiv (keine einheitliche Population) repräsentieren.
Die nicht summierte Normalverteilung verliert im Wahrscheinlichkeitsnetz ihre bogenförmigen Basisschenkel und streckt sich zu einer hyperbelähnlichen Kurve. An Hand dieser Darstellung lassen sich nach DAEVES und BECKEL (19) bei Mischkollektiven in einfacher Weise die zugrundeliegenden Einzelkollektive graphisch isolieren (BEHNKEN und v.BOROVICZENY, 4; WUNDERLICH, 77).
SCHWALM (65) warnt vor der Überbewertung zufälliger Unregelmäßigkeiten, die besonders bei zu geringen Häufigkeiten auftreten, z.B. wenn die Zahl der Klassen zu groß gewählt wurde. BUGYI (16) weist auf die Möglichkeit hin, schiefe Verteilungen durch eine logarithmische Abszissenteilung in eine Normalverteilung zweiten Grades zu überführen.

Obwohl die Verfahren zur Messung des Erythrocytendurchmessers und auch die präparativen Einflüsse auf diesen zur Vorsicht in der Beurteilung von Meßergebnissen mahnen, hat sich doch gezeigt, daß dem Erythrocytendurchmesser eine Bedeutung als hämatologisches Merkmal zukommt. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Veränderungen des Erythrocytendurchmessers, die durch Einflüsse aus der Umgebung

und durch den Funktionszustand des roten Blutkörperchens bedingt sind, wie z.B. die Beeinflussung der Erythrocytengröße durch die Osmolarität des Milieus, und Größenunterschieden, die in der Herkunft und in der Entwicklungsstufe der Erythrocyten ihre Ursache haben. Schon unter p h y s i o l o g i s c h e n ,mehr noch unter pathologischen Bedingungen ist die Erythrocytengröße variabel. Man muß sich allerdings vor Augen halten, daß der Durchmesser des getrockneten Blutkörperchens nicht der Erythrocytengröße, d.h. seinem Volumen, schlechthin gleichgesetzt werden darf. Es ist jedoch aus einer Reihe von Untersuchungen bekannt, daß eine Abhängigkeit des Erythrocytendurchmessers von bestimmten anderen Merkmalen besteht.

Am Blut des M e n s c h e n ergaben Untersuchungen von WIECHMANN und SCHÜRMEYER (73), daß der Mittelwert des Erythrocytendurchmessers beim gleichen Individuum innerhalb des Tages und auch im Verlauf aufeinanderfolgender Tage im wesentlichen konstant war.

Ein Unterschied ergab sich zwischen Erythrocyten aus arteriellem und venösem Blut. Im Blut aus Arterien war der Erythrocytendurchmesser um etwa 0,2 µ kleiner als in Ausstrichen, die von venösem Blut gemacht waren (HOLLER und KUDELKA, 31). Im Kapillarblut ist diese Differenz aufgehoben. WIECHMANN und SCHÜRMEYER (74) sehen die Ursache für die Vergrößerung des Durchmessers der roten Blutkörperchen im venösen Blut in der höheren Kohlensäurespannung. Hiermit steht der Befund dieser Autoren in Einklang, daß der Erythrocytendurchmesser sich bei körperlicher Anstrengung und Erschöpfung um durchschnittlich 0,4 µ vergrößert. Ebenso ergab sich im Schlaf eine Zunahme des Erythrocytendurchmessers.

Einen Einfluß des Geschlechts auf den Erythrocytendurchmesser konnten WIECHMANN und SCHÜRMEYER (73) und GÜNTHER (26) beim Menschen nicht finden, während früher von OHNO (51) ein größerer Mittelwert beim weiblichen Geschlecht festgestellt worden war.

Während die genannten Einflüsse auf den Erythrocytendurchmesser vorwiegend als Folgen von Milieu und Funktion zu verstehen sind,

dürften die vom Lebensalter abhängigen Verschiebungen im wesentlichen in der Blutbildung ihre Ursache haben. Bei KÜNZER (39) und bei WIECHMANN und SCHÜRMEYER (73) wird angegeben, daß der Erythrocytendurchmesser bei Kindern unmittelbar nach der Geburt erheblich größer ist als derjenige der mütterlichen Erythrocyten. Nach GÜNTHER (26) macht der Unterschied etwa 8% aus. Dabei ist die Häufigkeitsverteilung breitbasig (Anisocytose). Die PRICE-JONES-Kurve tendiert anfangs zur Makro-, später zur Mikrocytose. Nach dem 3. Lebensmonat verschwindet die Anisocytose, und im Alter von 12 Monaten wird der Mittelwert der Erythrocytendurchmesser geringer, um sich bis zur Pubertät dem des Erwachsenen anzugleichen.
SPRIGGS und SLADDEN (67) prüften die mittleren Erythrocytendurchmesser bei Menschen in Altersgruppen von je 10 Jahren halometrisch. Bis zum Alter von 40 Jahren liegen die Mittelwerte gleichbleibend bei 7,03 µ. Danach erfolgt eine Zunahme um 0,06 µ pro Dekade. Im Klimakterium der Frau fanden die gleichen Autoren einen erhöhten Mittelwert, der sich danach wieder dem allgemeinen Durchschnitt anpaßte.
Die bekannte Steigerung der Erythrocytenzahl beim Aufenthalt in großen Höhen geht beim Menschen mit einer Abnahme des mittleren Erythrocytendurchmessers einher (HOLLER und KUDELKA, 31).
NAEGELI (48) betrachtete Makrocytose als Zeichen verstärkter Erythropoese. Die Mehrzahl der Autoren ist dagegen der Ansicht, daß beim Menschen die gesteigerte Erythrocytenproduktion mit einer Tendenz zur Mikrocytose einhergeht (GÜNTHER, 26).

Von besonderem Interesse sind die Veränderungen des Erythrocytendurchmessers bei **K r a n k h e i t e n .**

Hier sind an erster Stelle die Anämien zu erwähnen. Bei akutem Blutverlust des Menschen, sei es durch plötzlich aufgetretene Blutung oder durch Aderlaß, wurde von MANASSEIN (44) und von JOLLY (36) eine Zunahme des Erythrocytendurchmessers beschrieben. GAMNA (22a) fand keine Veränderung oder nur eine Verkleinerung des Zelldurchmessers. v.BOROS (14) teilte mit, daß bei einem Aderlaß von 400 bis 600 ml eine Veränderung des Erythrocytendurchmessers nicht

festzustellen sei. Größere Aderlässe führten zur Verkleinerung, die bei wiederholten Aderlässen noch deutlicher ausgeprägt war.
BERGEL und KUMMER (5) berichteten über eine unterschiedliche Reaktion, je nachdem es sich um gesunde Menschen oder solche mit Krankheiten handelte.
Auf einen Aderlaß von 500 ml Blut reagierten Gesunde mit einer Abnahme des Zelldurchmessers, ebenso Patienten mit einer Nephrosklerose. Das Volumen der Erythrocyten nahm dabei zu, so daß die Verfasser auf eine Abrundung der Zellen durch Quellung schließen. Patienten mit Nephritis, verbunden mit Acotämie, ließen nach 500 ml Blutentzug eine Zunahme des Erythrocytendurchmessers erkennen.

Für die sekundären chronischen Anämien wird von PRICE-JONES (59), GROSH und STIFEL (25), GÜNTHER (26) und v.LEEUWEN (40) übereinstimmend von einer Abnahme des Erythrocytendurchmessers berichtet. Klein ist auch der Durchmesser bei den kugelförmigen Erythrocyten der konstitutionellen hämolytischen Anämie des Menschen (ALDER, 2; NAEGELI,48). GÜNTHER (26) gibt eine Verringerung des Durchmessers um etwa 14 % an. Die als therapeutische Maßnahme bei dieser Krankheit angewandte Splenektomie führt eine Größenzunahme des Erythrocytendurchmessers bis zur Norm herbei.
Besonders große Erythrocyten (Megalocyten) treten bei der perniciösen Anämie des Menschen und anderen Krankheiten (z.B.Magencarcinom) auf.
Von den Veränderungen des Erythrocytendurchmessers bei Organkrankheiten seien zuerst die Leberkrankheiten erwähnt. HOLLER und KUDELKA (32), ebenso MAIER (43) beschrieben eine Zunahme des Zelldurchmessers bei Leberentzündung und Cirrhose, GÜNTHER (26) sah auch Ausnahmen von dieser Regel, aber nie eine Abnahme des Diameters. Beim Pankreas (Diabetes mellitus) ebenso wie bei der Schilddrüse scheint eine verminderte Funktion (Insuffizienz) mit einer Abnahme der Erythrocytendurchmesser einherzugehen (HOLLER und KUDELKA, 32). Pankreatitis dagegen ist ebenso wie andere entzündliche Prozesse von einer Zunahme der Durchmesser der roten Blutkörperchen begleitet. Bei Entzündung der Milz sahen die genannten Autoren dagegen verminderte Durchmesser. WIECHMANN und SCHÜRMEYER (74) fanden bei Diabetes im acidotischen Zustand eine Vergrößerung,

nach Insulin-Behandlung eine Verkleinerung des Erythrocytendurchmessers. GÜNTHER (26) konnte bei der gleichen Krankheit in der Variation des Erythrocytendurchmessers keine Regelmäßigkeit erkennen.

Im Fieber sind nach HOLLER und KUDELKA (32) die Erythrocytendurchmesser gegenüber der Norm nicht verändert.

Auch an H a u s t i e r e n wurden Untersuchungen durchgeführt, die neben der Aufstellung von Normwerten das Ziel hatten, unter p h y s i o l o g i s c h e n und pathologischen Bedingungen Veränderungen des Erythrocytendurchmessers herauszufinden.

Angaben über den normalen Bereich des Erythrocythendurchmessers beim Hund in /u:

MAREK und MOCSY (45)	* 7.3	
SCHEUNERT und TRAUTMANN (62)	* 7.3	
FERRARA (22)	* 7.0	(6.6 - 7.8)
ALBRITTON (1)	* 7.1	
POHLE (55)	** 7.27	
BLEIL (9)	** 6.9	(6.5.- 7.3)
HUBACEK (34)	** 6.85	(6.4 - 7.3)
HERBST (30)	*** 7.5	(5.5 - 9.5)
SINNIG (66)	**** 7.32 ± 0.258	

Erläuterung:
* ohne Angabe der Methode
** halometrisch
*** Okularmikrometer
**** Okularschraubenmikrometer

Ein Einfluß von Rasse, Geschlecht, Fütterung und Gewicht konnte nicht festgestellt werden (HUBACEK, 34; POHLE, 55; BLEIL, 9).

HEIMANN (29) sah bei 8 von 32 Pferden nach Arbeitsleistung eine Zunahme des mittleren Erythrocytendurchmessers um o.15 /u. Weitaus häufiger fand er jedoch eine Verringerung des Durchmessers, die er auf Ausschüttung von'Reserveblut' zurückführte.

Auf geringere Erythrocytendurchmesser bei jungen Tieren machte HUBACEK (34) aufmerksam. Gegenüber erwachsenen Tieren der gleichen

Art fand er beim Fohlen um o.2 bis o.3 µ, beim Kalb um o.4 bis o.5 µ und beim Saugferkel um o.2 µ verringerte Zelldurchmesser. Nach SINNIG (66) haben 6 Monate alte Hunde den gleichen mittleren Erythrocytendurchmesser wie ausgewachsene. Ausführliche Untersuchungen stellte diesbezüglich THIJN 1936 (69) bei Rindern an. Als mittlere Erythrocytendurchmesser ergaben sich in µ für nüchterne Kälber 5.98 (bis 14 Stdn. alt), bzw. 5.55 (bis 24 Stdn. alt). Es fand sich für ein Lebensalter von 5 bis 12 Wochen als Mittelwert 4.86; von 4 bis 12 Monaten: 5.22; von 18 bis 30 Monaten: 5.48 und von 3 bis 7 Jahren: 5.64 . Nach anfänglicher Makrocytose, die dadurch verursacht ist, daß neben Erythrocyten im normalen Größenbereich eine Gruppe übergroßer Erythrocyten vorkommt, folgt eine Phase der Mikrocytose, die erst im Laufe der ersten beiden Lebensjahre sich in Richtung auf die beim erwachsenen Rind vorherrschende Größenordnung umstellt.

Unter a b n o r m e n B e d i n g u n g e n ergaben sich bei Haustieren ebenfalls Abweichungen von der normalen Häufigkeitsverteilung der Erythrocytendurchmesser.

Nach SINNIG (66) führte ein Aderlaß von 15 ml/Kg bei einem Hund mit hohem Hämatokrit nicht zur Veränderung des Durchmessers; dagegen verringerte er sich bei einem Hund mit einem niedrigeren Ausgangswert des Hämatokrit schon bei einer geringeren, über einige Tage verteilten Blutabnahme. v.WILLEBRAND (75) fand demgegenüber nach Aderlaß beim Hund einen im Mittel um o.25 µ vergrößerten Durchmesser. Beim Kaninchen betrug die Zunahme unter entsprechenden Bedingungen sogar o.54 µ. MARQUARDSEN (46) stellte bei einem Hund, der unter chronischen Blutungen litt, eine Abnahme des mittleren Durchmessers fest.

In Fällen von sekundärer Anämie sahen POHLE (55) und MARQUARDSEN (46) beim Hunde eine Abnahme, SINNIG (66) fand im Durchschnitt bei 16 chronisch anämischen Hunden eine Zunahme der Erythrocytendurchmesser. Bei der durch Wurmbefall bedingten Anämie zweier Pferde stellte HUBACEK (34) keine Änderung des Zelldurchmessers fest. THIJN (69) weist auf die Unregelmäßigkeit der PRICE-JONES-Kurven

bei kranken Kühen hin. Rinder mit mäßiger Anämie ließen keine Abweichung von der Norm erkennen, bei höheren Graden nahm der Durchmesser im Mittel um 0.3 µ ab.

Bei zwei Pferden mit infektiöser Anämie sah HUBACEK (34) größere Erythrocyten-Durchmesser als normal.

Eine Kuh mit schwerem Leberschadem hatte das Maximum der PRICE-JONES-Kurve bei 6.8 µ (THIJN, 69). Die Leberegelkrankheit geht nach NAGEL (49) beim Rind mit einer Vergrößerung der Zelldurchmesser einher. Bei einzelnen Infektionskrankheiten wurde eine Abnahme des Erythrocytendurchmessers festgestellt, so bei Stuttgarter Hundeseuche (POHLE, 55) und bei Influenza und Brüsseler Krankheit des Pferdes (WITTE, 76). Bei 16 Pferden mit Brustseuche fand HUBACEK (34) normale Erythrocytendurchmesser.

Erwähnenswert sind zwei Befunde von MARQUARDSEN (46). Sie fand bei einem Hund vor der Milzextirpation einen Mittelwert von 7.30 µ, 24 Stunden nach der Operation 7.48 µ und nach 45 Tagen 6.77 µ. Ein Hund mit Diabetes insipidus hatte einen mittleren Erythrocytendurchmesser von 8.0 µ.

Überblickt man die hier mitgeteilten Befunde, so läßt sich ein gemeinsames Prinzip, das die Vergrößerung, bzw. Verkleinerung des Erythrocytendurchmessers bedingt, nicht erkennen. Einzelne Mitteilungen widersprechen einander, für manche Befunde scheint die (nicht in jedem Fall angegebene) Intensität der Beeinflussung das wesentliche zu sein.

Wie oben erwähnt, ist neben den äußeren, bzw. funktionellen Einflüssen der altersabhängige Entwicklungszustand eines Erythrocyten für seine Größe, bzw. seinen Durchmesser von Bedeutung. In Untersuchungen von RÜDIGER (60) wurden die einzelnen Entwicklungsstadien des roten Blutkörperchens, soweit sie sich im supravital gefärbten Ausstrich morphologisch bestimmen lassen, in Zusammenhang mit dem Durchmesser der Zellen betrachtet. Dabei ergab sich, daß der mittlere Durchmesser der unreifsten Typen am niedrigsten war (polychromatische Erythrocyten : 4.9 µ). Mit weiterer Reifung über Reticulocyten mit substantia reticulofilamentosa in Knäuelform, Netzform,

als zerrissene Netzchen und zuletzt körnchenförmig nahm der Durchmesser zu (5.1 / 5.6 / 5.9 / 6.1 µ). Er war mit Abschluß des Reticulocytenstadiums größer als bei den am häufigsten vorkommenden ausgereiften Erythrocyten (5.8 µ). Hämoglobinarme Formen hatten die größten Durchmesser (Anulocyten: 6.6; cup-forms: 7.1; gleichmäßig blasse Erythrocyten: 7.3 µ). Es liegt offensichtlich an der Präparation, daß die Durchmesser insgesamt so auffallend klein sind. Bei der Supravitalfärbung wurde ein Blutstropfen mit einer 3,8 %-igen Natrium-Citratlösung, die auf 100 ml 1 g Brillantkresylblau enthielt, gemischt. Da das Blut vor dem Ausstreichen während 30 Minuten in dieser Lösung gehalten wurde (feuchte Kammer), stellten sich die Erythrocyten auf die Osmolarität ihrer Umgebung durch Veränderung ihres Volumens ein. Sie bleiben untereinander jedoch vergleichbar.
Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint die Veränderung des mittleren Erythrocytendurchmessers z.T. erklärbar durch einen unterschiedlichen Anteil des Blutes an den verschiedenen Erythrocytentypen.
Nimmt man die Untersuchungen von SCHRANK (64) hinzu, der durch Kernmessungen an Erythrocytenvorstufen in Knochenmarkspräparaten vom Hund zeigen konnte, daß schon unter physiologischen Bedingungen, erst recht aber bei gesteigerter Erythropoese mit der Entkernung verschieden großer Entwicklungsstufen des Erythrocytenstammbaums zu rechnen ist, so erkennt man eine weitere Möglichkeit zu unterschiedlicher Mischung von Erythrocytenpopulationen im Blut.

Meine Untersuchungen stellen eine Fortsetzung der Arbeiten von SINNIG (66), MARQUARDSEN (46), RÜDIGER (60) und SCHRANK (64) dar mit dem Ziel, die Befunde dieser Autoren durch weitere zu ergänzen.

III Eigene Untersuchungen

1.) Material und Methode

Die Untersuchungen wurden ausgeführt an Ausstrichen, die von 11 Hunden stammten. Davon waren 7 klinisch gesunde Diensthunde (Deutsche Schäferhunde). Von diesen lagen Blutausstriche vor, die anläßlich einer Reihenuntersuchung gewonnen waren. Vier weitere Hunde betrafen Patienten der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere.

Im einzelnen handelte es sich um :

394	Teckel-Hündin,	2 Jahre,	Lymphadenose mit Hydrops ascites
421	Teckel-Rüde,	14 Monate,	Myelose
466	Deutscher-Schäferhund-Rüde,	12 Jahre,	multiple Blutungen
467	Teckel-Hündin,	2 Jahre,	hochgradige Anämie ungeklärter Genese

Auf eine Wiedergabe der Krankengeschichten wird verzichtet, da für die von mir durchgeführte Untersuchung vor allem der Zustand des sog. roten Blutbildes von Bedeutung ist. Daten hierzu finden sich in Tabelle 5. Bei allen vier Tieren war eine Blutarmut mehr oder weniger stark ausgeprägt.

Außer den Blutausstrichen lagen von dreien dieser Tiere (421, 466, 467) noch Ausstriche vor, die aus der Mittelschicht des Hämatokrit (Leukocytenzone, buffycoat) angefertigt waren. Sie dienten zur Ausmessung der in ihr befindlichen, spezifisch besonders leichten Erythrocyten, die sich oberhalb des makroskopisch erkennbaren Erythrocytensediments in dieser weiß-rosa Zone ablagern.

Von allen vier Patienten standen außerdem Ausstriche vom Sternalmark zur Verfügung, in denen ebenfalls die roten Blutkörperchen ausgemessen wurden.

Alle Präparate waren nach PAPPENHEIM gefärbt.

Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der im einzelnen gemessenen Anzahl von Erythrocyten.

I	Gesunde Hunde	HM4	2000
	Blutausstriche	331	770
		351	1968
		PH	1971
		366	1000
		299	2000
		391	1998
			11707
II	Patienten	467	2002
	Blutausstriche	466	2000
		421	2000
		394	2000
			8002
III	Patienten	467	1412
	Anreicherung	466	1498
		421	2642
			5552
IV	Patienten	467	2000
	Knochenmark	466	1020
		421	2000
		394	2564
			7584

Tabelle 1: Zusammenstellung der untersuchten Präparate.. Insgesamt wurden mithin 32 845 Erythrocyten ausgemessen.

Als Meßgerät diente der Teilchengrößenanalysator TGZ-3 der Fa.Zeiss, mit dem die Größe der Zellen an Hand einer Fotografie bestimmt wird.

Zur fotografischen Aufnahme wurde eine Aufsetzkamera in Verbindung mit dem Mikroskop Zeiss-Opton verwendet. Die Präparate wurden durch ein grünes Filter (Blau- + Gelbscheibe) mit dem Objektiv Plan 40/0,65 (160/0,17) von Zeiss auf Agfa-Agepe FF-Film aufgenommen. Die Belichtungszeit wurde mit einer Okular-Fotozelle nach Dr. Lange abgestimmt.

Zur Aufnahme wurden die Objektträger mit Immersionsöl unter einem Deckgläschen versehen. Nur die dünn ausgestrichenen Stellen jedes Präparates wurden ausgewählt, in denen die Erythrocyten gleichmäßig verteilt einzeln lagen und möglichst wenig Deformation aufwiesen.

Auf jedem Film wurde pro Aufnahmeserie auch die Aufnahme eines Objektmikrometers gemacht, die bei der späteren Vergrößerung als Maß für die Umrechnung in µ diente. Für die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse ist es wesentlich, darauf zu achten, daß das Bild des Objektmikrometers stets gleich groß dargestellt wird.

Die Vergrößerung erfolgte auf Agfa-Agepe-Papier, dessen Transparenz ausreicht, um bei der späteren Messung die unter dem Papier befindliche Irisblende durchscheinen zu lassen.

Mit dem Teilchengrößenanalysator TGZ-3 sind verschiedene Registrierverfahren möglich. Die Größen können in linearer (numerischer) Abgrenzung auf die einzelnen Klassen (Einzelzählwerke) verteilt werden, oder die Klassifizierung erfolgt exponentiell. Außerdem ist es möglich, die Häufigkeitsverteilung oder die Summenkurve zu registrieren. Schließlich kann nach Wahl eine Variationsbreite von 1,2 - 27,7 mm (normal) oder 0,4 - 9,2 mm (verkleinerter Meßbereich) eingeschaltet werden.

Von mir wurde, um die Meßergebnisse als PRICE-JONES-Kurven darstellen zu können, die lineare Verteilungskurve im normalen Meßbereich gewählt (E lin norm).

Die Begrenzung der Erythrocyten hat in der Vergrößerung eine gewisse Breite. Die Abgleichung erfolgte stets in der Mitte dieses Saumes.

Geringe Deformationen wurden flächenmäßig in etwa ausgeglichen. Stark unrunde Zellen wurden ausgelassen, ebenso die Randpartien der Vergrößerungen, die eine gewisse Verzerrung aufwiesen. Die Umrechnung der vergrößerten Erythrocytendurchmesser auf µ erfolgte an Hand der Ausmessung des mitfotografierten Objektmikrometers. Der Umrechnungsfaktor mußte aus dem mittleren Abstand der Teilstriche berechnet werden, da sich in der Vergrößerung geringe Unregelmäßigkeiten der Teilung ergaben. Die umgerechnete Klassenbreite der Einzelzählwerke betrug unter den gewählten Bedingungen 0,4 µ. Sie wurde zur Grundlage der PRICE-JONES-Kurven gemacht.

R ø	MM4	331	351	PH	366	299	391
5,2							2
5,6		1	2		12	6	8
6,0	15	6	5	2	72	32	41
6,4	85	41	43	29	206	137	213
6,8	462	196	255	161	321	382	516
7,2	697	280	617	502	248	633	672
7,6	529	170	627	658	107	487	378
8,0	163	60	304	389	30	238	124
8,4	44	15	88	165	2	75	33
8,8	4	1	21	51	2	7	5
9,2	1		4	11		2	4
9,6			2	3		1	2

Tabelle 2: Meßergebnisse bei klinisch gesunden Hunden.

R ∅	394		421			466			467		
	Bl	Kn	Bl	Anr	Kn	Bl	Anr	Kn	Bl	Anr	Kn
2,8		1									
3,2		2							1		
3,6		4							1	3	
4,0		4		1		1	1		3	4	
4,4		7		3		5	2		5	5	3
4,8		13		19	1	21	6	1	8	14	8
5,2	1	34		59	16	156	18	16	38	23	33
5,6	5	130	5	211	88	489	42	88	141	41	127
6,0	33	312	49	470	396	649	111	396	281	74	347
6,4	196	461	262	644	654	437	121	654	373	147	370
6,8	536	486	639	641	516	179	128	516	373	192	387
7,2	633	495	642	322	255	47	153	255	347	245	284
7,6	355	302	245	149	60	11	180	60	222	242	205
8,0	157	178	85	75	13	4	214	13	140	168	130
8,4	64	90	18	36	1		221	1	48	110	63
8,8	13	26	4	9		1	144		19	77	30
9,2	4	11	1	3			86		2	42	11
9,6	3	5					46			15	1
10,0		2					18			5	1
10,4		1					5			3	
10,8										2	
11,2							2				

Tabelle 3: Meßergebnisse bei Patienten
(Bl = Blutausstrich; Kn = Knochenmarksausstrich; Anr = Anreicherungspräparat)

2.) Ergebnisse

Die Meßergebnisse sind im einzelnen in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Die von den sieben klinisch gesunden Hunden gewonnenen Häufigkeitsverteilungen der Erythrocytendurchmesser ähneln sich weitgehend. Auf ihre Einzeldarstellung wird deshalb verzichtet. Bei der gewählten Klassenbreite von o.4 /u sind alle Verteilungskurven eingipfelig und zeigen vom Maximum aus nach beiden Seiten hin eine annähernd symmetrische Abnahme der Häufigkeiten.

Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) jeder Verteilung sowie Hämatokrit und Hämoglobinwert der einzelnen Hunde sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Bezeichng. d.Hundes	$\bar{x}$ (/u)	s	Ht +)	Hb ++)
HM4	7.23	o.62	54.4	19.3
331	7.19	o.62	51.9	17.6
351	7.42	o.66	56.1	19.3
PH	7.57	o.71	56.2	19.6
366	6.84	o.7o	52.7	18.8
299	7.26	o.73	60.4	20.1
391	7.10	o.71	64.3	22.5

Tabelle 4: Mittelwerte, Standardabweichungen, Hämatokrit- und Hämoglobinwerte bei den klinisch gesunden Hunden.

+) WINTROBE-Hämatokrit, korrigiert für trapped plasma
++) bestimmt als Cyan-Hämiglobin mit dem Eppendorf-Photometer

Für jede Verteilung wurde über den χ^2- Test geprüft, ob sie als Zufallsabweichung einer Normalverteilung aufgefaßt werden könnte. Nur für die Durchmesserverteilungen von Hund 366 und Hund 299

konnte diese Hypothese aufrechterhalten werden. Alle übrigen erwiesen sich mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von höchstens o.025 als verschieden von einer Normalverteilung.

Das Gesamtmaterial von 11 707 Durchmesserbestimmungen bei diesen Tieren ist als Häufigkeitsverteilung in Abb. 1 dargestellt. Als Gesamtmittel ergab sich $\bar{x} = 7.27\ \mu$ mit einer Standardabweichung von o.71 . Die Gesamtverteilung erwies sich mit hoher Signifikanz ($p < o.001$) als verschieden von einer Normalverteilung mit den gleichen Parametern. Die entsprechende Normalverteilung ist gestrichelt eingezeichnet. Die Diskrepanz zwischen den beiden Kurven ist offensichtlich.

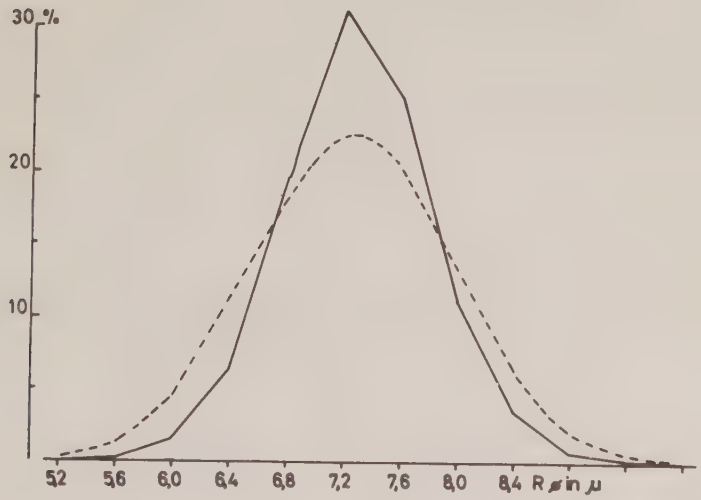


Abb. 1: PRICE-JONES-Kurve der Erythrocyten im Blut (Gesamtmaterial klinisch gesunder Hunde) und Normalverteilung mit den gleichen Parametern

Abb. 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Erythrocytendurchmesser des Gesamtmaterials klinisch gesunder Hunde im Vergleich zu denjenigen von kranken Hunden. Mittlere Durchmesser, Standardabweichungen und andere hämatologische Daten der Patienten sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

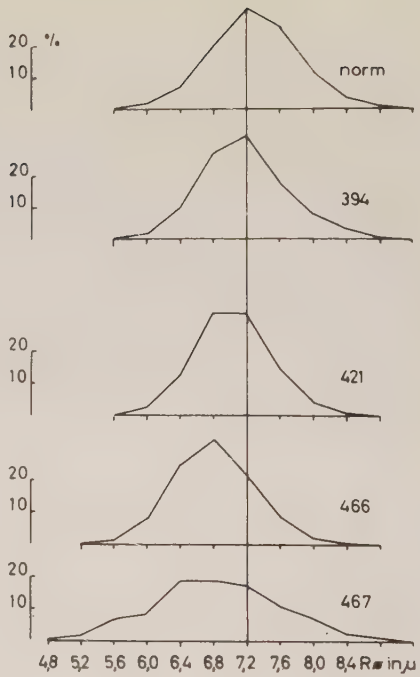


Abb. 2: PRICE-JONES-Kurven von Erythrocyten im Blut bei klinisch gesunden Hunden und bei Patienten

Pat.	$\bar{x}$	s	Ht	Hb	R	Rtc
394	7.22	o.75	37.0	12.5	3.75	2
421	7.02	o.65	36.3	12.5	4.46	4
466	6.84	o.71	32.0	11.5	4.09	200
467	6.81	1.09	18.0	5.8	2.39	240

Tabelle 5: Hämatologische Befunde bei Patienten
Ht = WINTROBE-Hämatokrit (ml R/100 ml Blut)
Hb = Hämoglobin (g/100 ml Blut)
R = Erythrocyten (10^6/µl Blut)
Rtc= Reticulocyten ($^o/_{oo}$ Erythrocyten)

Man erkennt eine mit dem Grad der Blutarmut zunehmende Tendenz zu den niedrigen Durchmesserwerten.

In Knochenmarkausstrichen wurden die Erythrocytendurchmesser bei den Hunden 994, 421, 466 und 467 bestimmt.
Die Häufigkeitsverteilungen, die sich dabei ergaben, sind zusammen mit der Verteilung des entsprechenden Blutausstriches in Abb. 3 gezeichnet. In Tabelle 6 sind Mittelwerte und Standardabweichungen zusammengestellt.

Pat.	$\bar{x}$ Bl	$\bar{x}$ Kn	s Bl	s Kn	X^2
394	7.22	6.87	o.75	o.82	487.4
421	7.02	6.51	o.65	o.68	938.1
466	6.84	6.65	o.71	o.91	219.2
467	6.81	6.82	1.09	1.12	38.9

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythrocytendurchmesser in Blut und Kochenmark bei den Patienten.

Abb. 3: Die Durchmesserverteilungen der Knochenmarkserythrozyten sind sämtlich mehr oder weniger nach links verschoben, d.h. kleine Durchmesser der Erythrocyten sind im Knochenmark häufiger als im Blut. Im Homogenitätstest (BRANDT-SNEDECOR) erwiesen sich die Häufigkeitsverteilungen von Blut- und Knochenmarkserythrocyten in jedem Fall als signifikant verschieden. Mit der Abnahme der X^2 -Werte nimmt der gemeinsame Flächenanteil der sich überschneidenden Verteilungen zu. Die Standardabweichung ist bei den Durchmessern der Knochen-

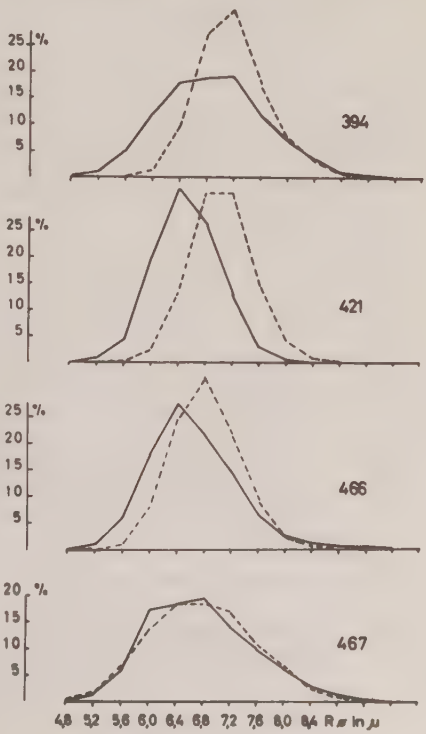


Abb.3: Vergleich zwischen der Verteilung der Erythrocytendurchmesser im Blut- und im Knochenmarkspräparat

markserythrocyten jeweils etwas größer als im Blut.

Von den drei Hunden 421, 466 und 467 wurden Erythrocytendurchmesser nicht nur aus dem regulären Blutausstrich bestimmt, sondern auch im sogenannten Anreicherungspräparat. Die Häufigkeitsverteilungen dieser leichten Erythrocyten sind in Abbildung 4 den Verteilungen der Erythrocytendurchmesser aus dem Blutausstrich gegenübergestellt. In allen Fällen differieren die Häufigkeitsverteilungen stark. Während bei Hund 421 die leichten Erythrocyten häufiger kleine Durchmesser haben als die nicht nach dem Gewicht sortierten Erythrocyten, besitzen die Erythrocyten im Anreicherungspräparat bei den Hunden 466 und 467 häufiger große Durchmesser.

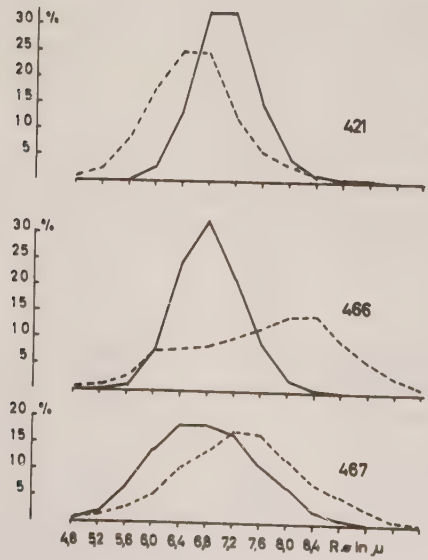


Abb.4: Vergleich zwischen der Verteilung der Erythrocytendurchmesser im Blut und im Anreicherungspräparat

IV Besprechung

Ein Teil meiner Aufgabe bestand darin, zu prüfen, wie sich der Teilchengrößenanalysator TGZ-3 bei der Bestimmung von Erythrocytendurchmessern bewährt. Die Voraussetzung genauer Meßergebnisse sind scharfe Fotoaufnahmen. Sie werden durch die verwendete Fotoeinrichtung ermöglicht. Es ist leichter, scharfe Aufnahmen bei kleiner Vergrößerung zu erzielen als bei großer. Ein Objektiv mit geringer Vergrößerung bildet außerdem ein größeres Gesichtsfeld ab. Es ist ein Vorteil des schwächer vergrößernden Objektivs, daß man für eine bestimmte Anzahl von Zellen weniger Aufnahmen benötigt als bei einem stärkeren.

Der Nachvergrößerung auf Papier sind durch das Kopiergerät Grenzen gesetzt, die auf dessen Bauart beruhen. Man wird für die Zellmessung mit dem TGZ-3 die Vergrößerung so groß wählen, wie das Gerät es zuläßt. Je größer - absolut gemessen - die Differenzen der Erythrocyten auf dem Papierbild erscheinen, um so größer ist die Zahl der Einzelzählwerke, in der die unterschiedlichen Größen registriert werden. Für die resultierende PRICE -JONES-Kurve bedeutet das eine größere Zahl von Klassen.

Es ist im Einzelfall zu entscheiden, ob bei vorgegebenem Faktor für die Nachvergrößerung (die maximale des Kopiergerätes) die Variationsbreite der Größenverteilung ausreicht, um die Fragestellung zu beantworten.

Wir wählten ein 40iger Plan-Objektiv, das verhältnismäßig randscharfe Bilder liefert, und erreichten bei der uns möglichen Nachvergrößerung eine Variationsbreite von 25 Klassen, die ausreichend erschien, um die wesentlichen Differenzen der Zellgrößen zu erfassen. Da der Apparat 48 Einzelzählwerke besitzt, sind auch stärkere Vergrößerungen, wie sie z.B. BEHNKEN und v.BOROVICZENY[4] wählten, anwendbar.

Es hat sich im übrigen gezeigt, daß es nützlich sein kann, auf dem gleichen Filmbild nacheinander zwei verschiedene Ausschnitte aus dem Objektträger zu fotografieren, um Aufnahmen einzusparen. Die dabei auftretende Überlagerung von Zellen stört die Ausmessung nicht.

Die Anzahl der auszumessenden Zellen hängt ebenfalls von der Zielsetzung ab. Es erwies sich, daß unter den gewählten Bedingungen nur 500 Zellen ausgemessen werden mußten, um die meisten Mittelwerte der Erythrocytendurchmesser der klinisch gesunden Hunde gegeneinander zu sichern.

Der eigentliche Nutzen des TGZ-3 liegt jedoch in der Möglichkeit, Häufigkeitsverteilungen zu erstellen. Zur Darstellung der PRICE-JONES-Kurve ist die Arbeitsweise E lin normal des Apparates zu verwenden. Die Messung von 1000 Zellen muß als Mindestforderung gelten, 2000 sollten die Regel sein. Bei Verwendung von stärkeren Vergrößerungen wird, um die Klassen ausreichend zu besetzen, die Anzahl noch größer sein müssen. Für die sorgfäl-tige Messung von 1000 Zellen benötigte ich etwa 1 Stunde.

Die Meßergebnisse, die an Erythrocytendurchmessern bei den klinisch gesunden Hunden gewonnen wurden, führen insgesamt zu einem arithmetischen Mittelwert von 7,27 µ. Er ist praktisch identisch mit dem bei MAREK und MOCSY,[45] SCHEUNERT und TRAUTMANN,[62] POHLE[55] und SINNIG[66] angegebenen Mittelwert. Die halometrischen Bestimmungen liefern einen etwas niedrigeren Wert (BLEIL[9] 6,9; bzw. HUBACEK[34] 6,85). HERBST[30] hatte mit 7,5 µ ein ungewöhnlich hohes Ergebnis.

Individuelle Unterschiede werden an den Häufigkeitsverteilungen (Tabelle 2) ohne weiteres deutlich. Sie drücken sich auch in den Mittelwerten aus (Tabelle 4). Die arithmetischen Mittel variierten bei den untersuchten Hunden von 6,84 bis 7,57 µ. Sie sind selbst bei geringer Differenz (z.B. Hund 351 mit 7,42 und Hund PH mit 7,57 µ) noch signifikant verschieden, wenn nur 500 Messungen pro Tier zugrundegelegt werden.

Die Standardabweichung wurde zu 0,62 bis 0,73 bestimmt. Will man sie zur Grundlage eines "mittleren Normbereiches"machen , so würde sich dieser etwa von 6,5 bis 8,0 µ erstrecken.

Eine Beziehung zwischen der Höhe des Hämatokrit-, bzw. Hämoglobinwertes und dem mittleren Erythrocytendurchmesser ist bei den klinisch gesunden Hunden nicht ersichtlich.

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob die in einem Blut vorhandenen Erythrocyten eine einheitliche Population darstellen, oder ob sie als Mischkollektiv aus mehreren Populationen aufzufassen sind. Im ersten Fall ist zu erwarten, daß sie nur zufallsmäßig verteilte Unterschiede aufweisen. Die Zelldurchmesser sollten dann annähernd normal verteilt sein. Bei Mischkollektiven ist dagegen nicht mit einer Normalverteilung zu rechnen, hier müßte eine aus einzelnen Normalverteilungen zusammengesetzte Mischverteilung vorliegen. Nach den Untersuchungen von SCHRANK[64] ist eine Entkernung der Erythrocytenvorstufen beim Hund in verschiedenen Entwicklungsstadien möglich. Da sich die Entwicklungsstufen in der Größe gesetzmäßig unterscheiden, müßte die Folge sein, daß im Blut unterschiedliche Populationen nebeneinander vorkommen.

Aus der Arbeit von SINNIG ist zu erkennen, daß die von ihr aufgestellte Gesamtverteilung von 10 klinisch gesunden Hunden (Gesamtzahl der okularmikrometrischen Messungen 2900) nicht als Normalverteilung interpretiert werden kann. MARQUARDSEN[48] prüfte für einige gesunde, bzw. kranke Hunde die Erythrocytendurchmesser-Verteilungen im X^2 - Test und konnte in keinem Fall die empirischen Verteilungen als Zufallsabweichungen von Normalverteilungen gelten lassen.

In dem hier vorliegenden Material konnte die Annahme, daß der empirischen Verteilung eine normalverteilte Grundgesamtheit zugrunde liegt für zwei Fälle (366, 299) nicht abgelehnt werden. Die übrigen erwiesen sich jedoch im X^2- Test als signifikant verschieden von einer Normalverteilung. Bei der Zusammenfassung des Gesamtmaterials klinisch gesunder Hunde (über 11000 Meßwerte) wird die Differenz zu der entsprechenden Normalverteilung sehr deutlich (Abbildung 1). Demnach muß es als Regel gelten, daß die Erythrocyten im Blut des Hundes an Hand des Durchmessers nicht als einheitliche Population darstellbar sind. Die hier aus apparativen Gründen gewählte Klasseneinteilung ist zu grob, um Aussagen über den Anteil und die Parameter möglicherweise gemischter Kollektive zu machen. Die Beobachtung macht es jedoch unwahrscheinlich, daß die Erythrocyten des Hundes in bezug auf die Größe einheitlicher Natur sind.

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, tendieren die Erythrocytendurchmesser bei den untersuchten Hunden mit mehr oder weniger hochgradiger Anämie zur Verkleinerung. Diese Feststellung deckt sich mit Angaben von SINNIG, die die Abnahme der Erythrocytendurchmesser bei einem Hunde beschreibt, dem innerhalb einiger Tage 200 ml Blut abgenommen wurden, und Befunden von POHLE (55) und MARQUARDSEN (46) bei chronischer Anämie des Hundes.

Demgegenüber zeigt die Zusammenstellung von insgesamt 2400 Messungen, die von 16 Hunden mit Anämien unterschiedlicher Herkunft stammten, eine durchschnittliche Vergrößerung des Erythrocytendurchmessers (SINNIG, 66).

Ehe auf diese Diskrepanz näher eingegangen wird, sollen die weiteren Befunde näher in Augenschein genommen werden. Auf die gleichsinnige Abnahme von mittlerem Erythrocytendurchmesser und Hämatokrit-, bzw. Hämoglobinwert bei den vier Patienten wurde bereits hingewiesen. Die Zahl der Tiere ist zu klein, um daraus generell auf eine Parallelität zwischen Erythrocytendurchmesser und dem Grad einer Anämie zu schließen. Immerhin scheint es gerechtfertigt, das Augenmerk auch in Zukunft auf diesen Umstand zu richten.

Betrachten wir in diesem Zusammenhang die Abbildung 4, in der Blut- und Knochenmarkerythrocyten in der Verteilung der Erythrocytendurchmesser einander gegenübergestellt sind, so zeigt sich, daß in allen Fällen die Knochenmarkerythrocyten häufiger kleine Durchmesser haben als die Erythrocyten des Blutes. Unseres Wissens sind beim Hund Knochenmarkerythrocyten bisher nicht ausgemessen worden. Der Befund macht deutlich, daß das Blut in den Gefäßen mit dem Blut im Knochenmark nicht gleichgesetzt werden darf. Wahrscheinlich ist dies Merkmal ein Zeugnis für die " geschlossene Strombahn" des Markraumes.

Aus Abbildung 4 ist auch ersichtlich, daß die Differenz der Durchmesserverteilungen von Erythrocyten aus Blut und Knochenmark um so geringer wird, je schwerer die Anämie ist. Bei Hund 467 mit dem niedrigsten Hämatokrit ist sie nur noch angedeutet. Versucht man,

diesen Befund zu deuten, so kommt man zu der Annahme, daß sich hierin ausdrückt, wie das Knochenmark umso mehr von seinen ausschwemmungsfähigen Erythrocyten in das Blut abgibt, je größer hier der Bedarf ist. Das Blut erhält damit Zuwachs an im Durchmesser kleinen Erythrocyten, die den Mittelwert der Erythrocytendurchmesser im Blut erniedrigen. Je mehr die Abgabe von Erythrocyten aus dem Knochenmark ins Blut forciert wird, desto ähnlicher werden sich die Durchmesserverteilungen.

Die auch von anderer Seite getroffene Feststellung der Verkleinerung des mittleren Erythrocytendurchmessers in Fällen von Anämie beim Hund bietet der Deutung mithin keine besonderen Schwierigkeiten. Wie aber ist der Befund von SINNIG (66) zu erklären, die bei 16 Hunden mit Anämie im Durchschnitt eine Vergrößerung des Durchmessers fand? Hierzu geben NIEPAGE, RÜDIGER und SCHRANK (50) den Hinweis, daß die Entkernung der Erythroblasten beim Hund in Entwicklungsstadien erfolgen kann, die sich in ihrer Größe unterscheiden. An einem Fall von Anämie, für den ein hochgradiger Erythrocytennachschub aus dem Knochenmark durch die Zahl der Reticulocyten im peripheren Blut gesichert war, ließ sich zeigen, daß bei gesteigerter Erythropoese die Entkernung in vermehrtem Ausmaß an früheren Stadien als an dem des reifesten Normoblasten erfolgt.
Vermutlich sind beide Vorgänge zugleich wirksam, und es hängt vom Einzelfall ab, ob die Vergrößerung oder die Verkleinerung des Erythrocytendurchmessers den Mittelwert mehr nach der einen oder anderen Seite beeinflußt.

Die Erythrocyten im Ausstrich der Leukocytenschicht stellen eine spezifische Auswahl aus dem Gesamterythrocytenvorrat des Blutes dar. Hier sind nur besonders leichte Erythrocyten anzutreffen. MARQUARDSEN (46) hat bereits Durchmesser an Erythrocyten unterschiedlichen Gewichts bestimmt, indem sie Ausstriche der einzelnen aufeinanderfolgenden Hämatokritzonen anfertigte. Dabei verwandte sie das Blut von jeweils 3 mm Schichthöhe des WINTROBE-Hämatokrit. Sie kam zu der Feststellung, daß in allen Zonen fast die gleiche Variationsbreite der Erythrocytendurchmesser auftrat.

Im Gegensatz dazu stellte sich in meinen Untersuchungen für die leichten Erythrocyten in der Leukocytenschicht eine gegenüber dem Durchschnitt deutlich verschobene Variationsbreite heraus. Die Ursache für diesen Unterschied liegt offensichtlich in der Technik. Die Leukocytenschicht ist nur bei ausgeprägten Leukocytosen höher als 1 mm. Die Verwendung nur dieser Zone bedeutet daher eine schärfere Auswahl leichter Erythrocyten als die Verwendung der obersten 3 mm hohen Schicht.

MARQUARDSEN (46) vermutet in den kleinen leichten ebenso wie in den im Vergleich dazu schweren kleinen Erythrocyten die jungen Zellformen. Sie fand heraus, daß die großen schweren Zellen über den kleinen schweren liegen und sieht in der Zunahme der Größe den Beginn der Alterung, die sich in Flüssigkeitsaufnahme bemerkbar macht und dadurch zur Verringerung des spezifischen Gewichtes führt. Sie vermutet, daß die großen leichten Erythrocyten zum Teil durch die ältesten Formen gestellt werden, bei denen eine prähämolytische Quellung den Verlust an spezifischen Gewicht verursacht.

Nach RÜDIGER (60) haben die blassen Erythrocyten einen deutlich größeren mittleren Durchmesser als der Hauptteil der "normalen" Erythrocyten des Blutes. Sie dürften den großen leichten Zellen von MARQUARDSEN (46) entsprechen.

Aus meinen Bildern geht hervor (Abbildung 3), daß die PRICE-JONES-Kurven der leichten Erythrocyten sowohl nach links als auch nach rechts verschoben sein können. Während die Hunde 466 und 467 (Rechtsverschiebung) beide eine außergewöhnlich hohe Reticulocytenzahl im Blut hatten (über 200 °/oo) , wurden bei Hund 421 nur 4 °/oo festgestellt. Da meine Messungen nicht an supravitalgefärbten Präparaten vorgenommen wurden, kann nicht entschieden werden, ob die leichten Zellen mit großem Durchmesser vorwiegend Reticulocyten waren.

RÜDIGER (60) hat für die beiden letzten Stufen der Reticulocyten (substantia reticulo-filamentosa als zerissene Netzchen oder Körnchen) Durchmesser gefunden, die größer waren als die von "normalen" Erythrocyten. Danach wäre es möglich, daß die hohe Reticulocytenzahl der Patienten 466 und 467 mit der Rechtsverschiebung der PRICE-JONES-Kurven in Zusammenhang steht, denn die Reticulocyten als noch relativ

hämoglobinarme Zellen, haben ein niedriges spezifisches Gewicht. Auch MARQUARDSEN (46) betont, daß die großen leichten Zellen keinesfalls sämtlich als überalterte Zellen anzusehen sind. Die ebenfalls in die Kategorie "groß-leicht" fallenden Leptocyten, die bei Anämien häufig vermehrt gefunden werden (SCHALM 1965, 61), weisen sich u.a. durch erhöhte Resistenz als junge Zellen aus.
Es wäre dankbar, daß es sich bei diesen Zellen um diejenigen jungen Erythrocyten handelt, die nach Verlust der substantia reticulo - filamentosa die Hämoglobineinlagerung noch nicht abgeschlossen haben, daher leicht sind und in der Größe den späten Reticulocytenformen nahestehen.
Demgegenüber handelt es sich bei den kleinen leichten Zellen des Hundes 421, dessen Reticulocytenzahl physiologisch war, vermutlich um den Kl-Typ (klein-leicht), der nach MARQUARDSEN (46) im Blut des Hundes regelmäßig in größerer Menge vorkommt.

Diese Interpretation kann nur den Versuch darstellen, meine Befunde an Hand bekannter Beobachtung zu deuten. Für eine zuverlässige Begründung ist die Durchmesserbestimmung ohne Supravitalfärbung nicht geeignet. In Verbindung mit dieser dürfte jedoch die Bestimmung der Erythrocytendurchmesser im Anreicherungspräparat gegenüber der Beurteilung der Erythrocyten im regulären Blutausstrich einen eigenen Informationswert besitzen.

V Zusammenfassung

In Blutausstrichen von sieben klinisch gesunden Hunden und von vier Patienten mit Anämien verschiedenen Grades, bei den Patienten auch in den Knochenmarksausstrichen vom Tage der Blutentnahme und bei drei von ihnen in Ausstrichen der obersten Schicht des Hämatokrit wurde der Durchmesser von insgesamt 32 845 Erythrocyten mit dem Teilchengrößenanalysator (TGZ-3 Zeiss) bestimmt. Das Gerät erwies sich bei der angewandten Arbeitsweise als gut geeignet für die Gewinnung von zuverlässigen PRICE-JONES-Kurven, die miteinander verglichen wurden.

Als mittlerer Zelldurchmesser ergab sich für die Erythrocyten der klinisch gesunden Hunde 7,27 µ (6,84-7,57). Die Standardabweichung betrug im Durchschnitt 0,71. Die PRICE-JONES-Kurve aus 11 707 Messungen bei diesen Hunden war hochsignifikant verschieden von einer Normalverteilung. Die Erythrocyten sind daher nicht als einheitliche Population anzusehen.

Bei den Patienten zeigte sich in den PRICE-JONES-Kurven eine Tendenz zu niedrigen Werten des Erythrocytendurchmessers, die sich z.T. auch in einem niedrigen Mittelwert bemerkbar machte (6,81 - 7,22 µ). In den dazugehörigen Knochenmarksausstrichen waren Erythrocyten mit kleinem Durchmesser häufiger als im Blut (Mittelwerte 6,51 - 6,87 µ). Es wird gefolgert, daß die auch im Schrifttum vielfach erwähnte Abnahme des Erythrocytendurchmessers bei Anämie auf der vermehrten Ausschüttung der relativ kleinen Knochenmarkserythrocyten beruht; denn bei verstärkter Erythropoese mit hohen Reticulocytenzahlen im Blut waren sich die PRICE-JONES-Kurven von Blut- und Knochenmarkserythrocyten ähnlicher als in Fällen mit normaler Reticulocytenzahl.

Während in einem Fall mit normaler Reticulocytenzahl in der obersten Zellschicht des Hämatokrit vorwiegend rote Blutkörperchen mit kleinem Durchmesser vorkamen, waren in den beiden Fällen mit hoher Reticulocytenzahl gegenüber dem regulären Blutausstrich mehr Erythrocyten mit großem Durchmesser zu finden. Vermutlich handelt es sich dabei um Zellen, die den Reticulocyten nahestehen, von denen bekannt ist, daß sie einen besonders großen Durchmesser haben.

VI. Schrifttumsnachweis.

1. ALBRITTON,E.C.: Standard values in blood. Philadelphia 1952

2. ALDER,-.: Korr.Bl.Schweiz.Ärzte 42, ,1918 zit.n. HOLLER u.KUDELKA -32-

3. ALLAN,A. und PONDER,E.: J.Gen.Physiol. 66,37,1928 zit.n. BOCK u.GRIESBACH -12- GOERTZ -23-

4. BEHNKEN,L. und v.BOROVICZENY,K.G.: Eine halbautomatische Methode zur Bestimmung der PRICE-JONES-Kurven. Soweiz.med.Wschr. 92,1509,1963

5. BERGEL,A. und KUMMER,F.: Zur Morphologie der Erythrocyten nach Aderlaß. Med.Klin. 29,1369,1933

6. BERNSTEIN,J.: Vergleich und praktischer Wert der Methoden zur Bestimmung des Erythrocytendurchmessers. Berlin, med.Diss. 1935

7. BETHE,M.: Beiträge zur Kenntnis der Zahl- und Maßverhältnisse der roten Blutkörperchen. Straßburg, Med.Diss. 1891

8. BIGGS,R. und MacMILLAN,R.L.: J.clin.Path. 1,269,1948 zit.n. BEHNKEN u.BOROVICZENY -4-

9. BLEIL,E.: Erythrocytometrie bei kranken und gesunden Tieren (Hund,Pferd). Gießen, Vet.med.Diss. 1936

10. BOCK,H.E.: Über ein neues einfaches Erythrocytenmeßgerät für praktisch-klinische Zwecke (Erythrocytometer). Klin.Wschr. 12,1141,1933

11. BOCK,H.E.: Zur Kritik des Erythrocytometers nach BOCK. Klin.Wschr. 13,335,1934

12. BOCK,H.E. und GRIESBACH,W.: Über die Erythrocytenmessung durch Halometrie. Klin.Wschr. 12,782,1933

13. BOCK,H.E. und JOMBRES,P.: Klin.Wschr. 18,844,1939

14. v.BOROS,J.: Über Größe,Volumen und Form der Menschlichen Erythrozyten und deren Zusammenhang. Wien.Arch.inn.Med. 12,243,1926

15. v.BOROVICZENY,K.G. und SAFFAR,H.: Halomtrische Erythrocyten-Durchmesserbestimmung. Schweiz.Med.Eschr. 42,1327,1962

16. BUGYI,B.: Über die Häufigkeitsverteilung der roten Blutkörperchen nach der Größe des Durchmessers - Kritischer Beitrag zur Häufigkeitskurve von CARR-PRICE. Fol.haemat. 74,184,1957

17. CHRISTOPHERS,S.R. und CRAIGHEAD,A.C.: Indian.J.M.Res. 19,963,1933 zit.n. GOERTZ -23-

18. COX,R.T. und PONDER,E.: J.Gen.Physiol. 24,619,1941 zit.n. GOERTZ -23-

19. DAEVES,K. und BECKEL,A.: Großzahlmethodik und Häufigkeitsanalysen, 2. Aufl. Weinheim, 1958

20. ENDTER,F. und GEBAUER,H.: Optik 13,97,1956 zit.n. ZEISS-Druckschr. -79-

21. EVE,-.: Lancet 1928 zit.n. BOCK u.GRIESBACH -12-

22. FERRARA,A.: Vergleichende Morphologie des Blutes der Laboratoriumstiere. Bd.1,28 in: Handb.d.ges.Hämatologie Hrsg.HEILMEYER u.HITTMAIR München 1957

23. GOERTZ,L.: Diffraktometrische Bestimmung des mittleren Erythrocytendurchmessers mit Hilfe des Mikroskops. Gießen, Vet.-med.Diss. 1958

24. GRAM,H.: Acta med.Scand. 66,295,1926 zit.n. GÜNTHER -26-

25. GROSH,L. und STIFEL,I.: Diameter of red blood cells in the differentiation of anaemias. Arch.inn.Med. 36,814,1925 zit.n. GÜNTHER -26-

26. GÜNTHER,H.: Die klinische Bedeutung der Größenbestimmung der Erythrocytendurchmesser. Dtsch.Arch.klin.Med. 161,18,1928

27. GÜNTHER,H.: Formproblem an menschlichen Erythrocyten. Fol.haemat. 35,383,1928

28. HAZEN,A.: Transact.amer.soc.civ.eng. 77,1539,1914 zit.n. WEBER -70-

29. HEIMANN,R.: Untersuchungen über die Größenverhältnisse und den Hämoglobingehalt der Erythrocyten des Reserveblutes bei Pferden. Hannover, Vet.-med.Diss. 1936

30. HERBST,R.: Beobachtungen über den Verbleib infundierter,geschädigter Erythrocyten im Organismus. Zschr.mikro.anat.Forsch. 66,122,1959

31. HOLLER,G. und KUDELKA,O.: Resultate von Bestimmungen des Erythrocytendurchmessers beim Menschen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. 1.Festsetzung der physiologischen Grenzen für den mittleren Erythrocytendurchmesser und für die physiologische Anisocytose. Fol.haemat. 35,97,1928

32. HOLLER,G. und KUDELKA,O.: 2.Untersuchungen bei Kranken mit endokrinen Störungen. 3.Das Verhalten des Durchmessers der Erythrocyten bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Dtsch.Arch.klin.Med. 154,165 u. 172,1927

33. HONCHIN,D.N., MUNN,J.I. und PARNELL,B.: A method for the measurement of red cell dimensions and calculation of mean corpuscular volume and surface area. Blood 13,1185,1958

34. HUBACEK,O.: Erythrocytengröße der Haussäuger (Erythrocytometerbestimmungen). Wien. Vet.-med.Diss. 1940 Ref.in: Wien. tierärztl.Monschr. 28,505,1941

35. JØRGENSEN,S. und WARBURG,E.J.: Acta.med.scand. 66,109,1927 zit.n. GÜNTHER -26-

36. JOLLY,J.: Quelques remarques à propos de la forme, de la structure et de la fixation des globules rouges des mammifères. Fol.haemat. 3,183,1906

37. JURIN,G.: Philos.transact.Roy.Soc. 355,748,1717 zit.n. BERNSTEIN -6- BEHNKEN u.v.BOROVICZENY -4-

38. KLIENEBERGER,C.: Die Blut-Morphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1927

39. KÜNZER,W.: Das Blut des normalen Säuglings und Kindes. Bd.1,63 in: Handb.d.ges.Hämatologie, Hrsg.HEILMEYER u.HITTMAIR München 1957

40. v.LEEUWEN,H.C.: Die hypochrome gastrogene Anämie und die hypochrome enterogene Anämie. Klin.Wschr. 12.698,1933

41. LEEUWENHOEK,B.: Philosophical Transact.Roy Soc. (1647) zit.n. BERNSTEIN -6-

42. LOCHTKEMPER,H.: Das rote Blutbild bei Infektionskrankheiten des Pferdes. Berlin. Vet.-med.Diss. 1920

43. MAIER,E.: Erythrocytengröße als Leberfunktionsprüfung. Zschr.inn.Med. 10,780,1955

44. MANASSEIN,W.: Über die Dimension der roten Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Tübingen. Med.Diss.1872

45. MAREK,J. und MOCSY,J.: Lehrbuch der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere. JENA. 1960

46. MARQUARDSEN,R.: Untersuchung der Häufigkeitsverteilung von Erythrocytendurchmessern bei hunden mit Berücksichtigung der Erythrocytenschichtung im Hämatokrit. Berlin,F.U. Vet.-med.Diss. 1962

47. MILLAR,W.G.: Proc.Royal.Soc.London 99,264,1929 zit.n. GOERTZ -23-

48. NAEGELI,O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931

49. NAGEL,A.: Untersuchungen beim Rind mit Hilfe der BOCKschen Erythrocytometrie. Leipzig. Vet.-med.Diss. 1938

50. NIEPAGE,H. RÜDIGER,J. und SCHRANK,H.: Untersuchungen über die Entstehung und Reifung der Erythrocyten beim Hund. Berl.Münch.tierärztl.Wschr. 78,89,1965

51. OHNO,M.: Die Dimensionen und die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten des Menschen in Beziehung zum Hämoglobin-Verteilungsgesetz. Pflüger Arch.physiol. 201,376,1923

52. PIJPER,A.: Eine neue Methode (Diffraktionsverfahren) für Durchmesserbestimmungen von roten Blutzellen.
Fol.haemat. 38,320,1929

53. PIJPER,A.: Brit.med.J. 1,635,1929
zit.n. GOERTZ -23-

54. PIJPER,A.: Zur Kritik des Erythrocytometers nach BOCK.
Klin.Wschr. 13,62,1934

55. POHLE,K.: Die Bestimmungen des mittleren Erythrocytendurchmessers mit Hilfe der Erythrocytometrie bei sekundären Anämien der Hunde.
Leipzig. Vet.-med.Diss. 1936

56. PONDER,E.: Haemolysis and related phenomena.
New York 1948

57. PONDER,E. und MILLAR,W.: Quart.J.Exper.Physiol. 14,67,1924
zit.n. GOERTZ -23-

58. PRICE-JONES,C.: The variations in the sizes of red blood cells.
Brit.med.J. 1910/II,1418
zit.n. WUNDERLICH -77-

59. PRICE-JONES,C.: The diameter of red blood cells in pernicious anaemia and in anaemia following haemorrhage.
J.path.bacter. 25,487,1922
zit.n. BERNSTEIN -6-

60. RÜDIGER,J.: Differenzierung der Erythrocyten des Hundes am supravital gefärbten Blutausstrich.
Berlin,F.U. Vet.-med.Diss. 1964

61. SCHALM,O.: Veterinary Hematology. 2.Ed.
Philadelphia 1965

62. SCHEUNERT,A. und Trautmann,A.: Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 4.Aufl.
Berlin 1957

63. SCHLUMM,F.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 45,108,1933
zit.in: MATTHES,M. Messungen,Kurven,Indizes.Bd.2,162.
in:Handb.d.ges.Hämatologie
Hrsg.Heilmeyer u.HITTMAIR
München 1957

64. SCHRANK,H.: Kernmessungen an Erythrocytenvorstufen des Hundes. Berlin.F.U. Vet.-med.Diss. 1964

65. SCHWALM,H.: Die Erythrocytengrößen beim Neugeborenen. Fol.haemat. 68,108,1944

66. SINNIG,H.: Okularmikrometrische Bestimmung des Durchmessers an Erythrocyten des Hundes. Berlin.F.U. Vet.-med.Diss. 1961

67. SPRIGGS,A.I. und SLADDEN,R.A.: The influence of age on red cell diameter. J.clin.Path. 11,51,1958

68. STÖBER,W., WITT,H.J. und ARNOLD,M.: Teilchengrößenmessungen an anorganischen und biologischen Partikeln. ZEISS Mitt. 2,281,1962

69. THIJN,J.W.: Over een,naar aanleiding van Likzucht, ingesteld morphologisch bloedonderzoek bij het gezonde en het zieke Rund. Utrecht. Vet.-med.Diss. 1936

70. WEBER,E.: Grundriß der biologischen Statistik. 4. Aufl. JENA 1956

71. WELS,A.: Durchmesserbestimmungen an Haustiererythrocyten im Plasma und im Ausstrich. Blut 4,250,1958

72. WELS,A.: Über deh Einfluß der Trocknungszeit auf die Größe des Erythrocytendurchmessers im Blutausstrich. Blut 4,301,1958

73. WIECHMANN,E. und SCHÜRMEYER,A.: Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen. Dtsch.Arch.klin.Med. 146,362,1925

74. WIECHMANN,E. und SCHÜRMEYER,A.: Schwankungsbreite und Schwankungsart der Durchmesser menschlicher Erythrocyten. Dtsch.Arch.klin.Med. 151,257,1926

75. v.WILLEBRAND,-.: zit.n. GÜNTHER -26- S.36

76. WITTE,J.: Die Erythrocytengröße beim Pferd und ihre Schwankungen bei verschiedenen Erkrankungen. Berlin Vet.-med.Diss. 1942 ref.in:Jber.Vet.med. 70,140,1943

77. WUNDERLICH,P.: Analyse von PRICE-JONES-Kurven (P-J-K.). Fol.haemat. 78,137,1962

78. YOUNG,Th.: An introduction to medical literature. 1. und 2. Aufl. London 1813 und 1823 zit.n. BOCK u.GRIESBACK -12-

79. ZEISS-Druckschrift G 34-902-d: Teilchengrößenanalysator TGZ-3

22a.GAMNA,C.: zit.n. GÜNTHER -26-

Für die Überlassung des Themas und die
Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse
bin ich Herrn Prof. Dr. H. Niepage dankbar.

L e b e n s l a u f

Am 12.10.1920 wurde ich, Wilfried Timm, in Berlin - Schmargendorf geboren, besuchte am gleichen Ort die Grundschule und legte auf dem Kleist-Realgymnasium in Berlin 1939 die Reifeprüfung ab. Innerhalb der Wehrdienstzeit studierte ich mit Unterbrechungen durch Felddienst Veterinärmedizin an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin in den Jahren 1939 bis 1940 und 1942 bis 1944. Hier bestand ich 1944 die tierärztliche Prüfung, erhielt die Bestallung und war bis zum Kriegsende im Veterinärdienst tätig. Nach meiner Rückkehr aus der Gefangenschaft war ich in der Zeit von 1948 bis 1954 Assistent am Institut für Veterinär-Parasitologie der Humboldt-Universität in Berlin und habe seit 1954 Kleintier-Praxis in Berlin.